

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

583

ANNÉE 1963

N° _____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LAURENCE GILBERT

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 29 août 1935 à Riedisheim (Ht. R.)

Présentée et soutenue publiquement le

1963

**L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DU SORBÉDOUZE
DANS LES HÉPATITES VIRALES**

PRÉSIDENT : Monsieur de GENNES, Professeur

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
par

L A U R E N C E G i l b e r t
Externe des Hôpitaux de Paris
né le 29 août 1935 à Riedisheim (Ht. R)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

19

L'ACTION THERAPEUTIQUE DU SORBEDOUZE
DANS LES HEPATITES VIRALES

PRESIDENT : Monsieur DE GENNES , PROFESSEUR

1963



A mes parents

A ma famille

A mes amis

A Monsieur le PROFESSEUR DE GENNES.

Je remercie avec une vigueur toute particulière
Monsieur le Professeur de GENNES de m'avoir honoré en présidant
ce travail.

A mon maître le Docteur SALLET dont j'apprécie
profondément la manière fort agréable d'enseigner.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.) HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALERY-RADOT, PETIT DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Gaston CORDIER
2ème ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. - PROFESSEURS

I° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
	(JAYLE (M.F.))
Biochimie Médicale	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique & aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine & de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N ...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)

..../..

Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	(BINET (L.)
Physiologie	) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
	(DOGNON (A.)
Physique médicale	) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS à TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle.J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs Titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)	
Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)	
Cochin	LEGER (L.)	
Cochin	ABOULKER (P.)	
Hôtel Dieu	PATEL (J.)	
Clinique chirurgicales	Pitié	CORDIER (G.)
Saint Antoine	GOSSET (J.)	
Salpêtrière	SICARD (A.)	
Tenon	OLIVIER (Cl.)	
Clinique de chirurgie infantile & orthopédique (enf.Mal.)....	FEVRE (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique & traumatologique(Cochin)..	MERLE D'AUBIGNE(R.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES(F.de)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)	
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques(St Louis).....	DEGOS (R.)	

../..

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales & de l'encéphale(Ste.Anne).....	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques(Necker)	HAMBURGER(J.)
Clinique des maladies du sang(Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux(Salpêtrière).....	CASTAIGNE(P.)
Boucicaut	MILLIEZ (P.)
Broussais	LENEGRE (J.)
Cochin	JUSTIN-BESANCON(L.)
Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
Lariboisière	SEZE (S.de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....	CENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel Dieu)	DEROT (M.)
Clinique neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Baudelocque	LACOMME(M.)
Cliniques obstétricales ..Foch .(Suresne)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).....	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie & de puériculture (St.V.de Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants Malades)	MAIRIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale & sociale (Cochin).....	COSTE (F.)
Clinique de stomatologie (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	ROUX (M;)
Clinique thérapeutique médicale (St. Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	CCU LAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance(Trousseau)	TURPIN(R.)

b) PROFESSEURS à TITRE PERSONNEL :

	(BOUR (H.)
Médecine	) LHERMITTE (F.)
	(PEQUIGNOT (H.)

../..

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES DE CONFERENCES -
AGREGES

MM.

Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Mlle.P.) pr.s.ch. ABELANET (B.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.) M.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr.s.ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et.m.conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)

../..

Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD(R.) pr.s.ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANCON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr.s.ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme.L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) pr.s.ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.)
Obstétrique	MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)

../..

Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
	BARCAT (J.) BINET (J.P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale	(Cl. de) GAUDART d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale	HARTMANN (L.) LOEPER (J.) Pr.s.ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.)
Pathologie médicale	BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.)

	COURY (C.)
	ETIENNE (J.P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
Pathologie médicale (suite	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NICK (J.)
	ROYER (P.)
	TOURNEUR (R.)
	WOLFROMM (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	MANDE (R.)
Pédiatrie-puériculture	NOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
	BARRES (G.)
	DEJOURS (P.)
	pr. s. ch.
Physiologie	DURAND (J.)
	GIRARD (m. conf.)
	HUGELIN (A.)
	SCHERRER (J.)
	CHANTEUR (J.)
	COUGEROT (L.) m. conf.
	Pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf.
	MILHAUD (G.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J. cl.)
	TUBIANA (M.) m. conf.
	KREIS (B.)
Pneumo-phtisiologie	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)

Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) Pr.s.ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m.c.agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOLONGUET (A.) QUENU (L.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE
ANNEXE à titre permanent

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J?) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puéricul- ture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique Urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

../..

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

(MICHEL (L.)
(LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la	
Médecine	M.le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Miles. DUMAITRE (P.) LE NOIR (G.) et QUIEVREUX (E.)
	Mmes CONTET (J.) FORGET (F.)
Bibliothécaire	Mlle. LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'école a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

L'ACTION THERAPEUTIQUE DU
S O R B E D O U Z E
DANS LES HEPATITES VIRALES

=====

INTRODUCTION

Le Sorbédouze est une combinaison pharmacologique de Vitamine B I2 et d'un sucre, au point de vue structure le D Sorbitol. On a commencé son utilisation au cours des ictères viraux, en raison des résultats obtenus à partir des travaux suivants - Les uns révélant l'action bénéfique de la Vitamine B I2 à dose massive comme facteur protecteur de l'hépatocyte contre l'inflammation et la nécrose. Les autres prouvant que l'association du Sorbitol à la Vitamine B I2 facilitait l'absorption digestive de cette dernière. Il en résulte la possibilité d'une administration per os beaucoup plus commode que la voie parentérale au cours des maladies où il n'existe peu ou pas de vomissements.

Les bases expérimentales microbiologiques et l'étude clinique de l'action de la Vitamine B I2 sur l'organisme en général et le parenchyme hépatique en particulier.

- I- Le foie est le réservoir physiologique de la vitamine B I2 comme le montrent les travaux de MOLLIN, en prouvant que la Vitamine B I2 radioactive se fixe en majeure partie sur le foie, et en outre un peu sur le rein.

WOLFF et ses collaborateurs, étudiant la teneur du foie en vitamine B I2 après hépatite toxique, ont dosé microbiologiquement cette vitamine sur des broyats de viscères. Les résultats mirent en évidence qu'après intoxication par le tétrachlorure de carbone, le taux de vitamine B I2 dans l'hépatocyte est considérablement diminué. STEIN montra que parallèlement le taux de cyanocobalamine augmentait dans le sang.

../..

Lorsque le toxique est injecté directement dans la veine porte, le taux de vitamine B I2 augmente rapidement dans le sang et atteint son maximum dans les 2 à 4 heures qui suivent, c'est-à-dire, dans les délais nécessaires à l'installation de lésions de nécrose cellulaire.

Les auteurs notèrent d'ailleurs un bon parallélisme entre le degré de nécrose cellulaire hépatique et le taux sanguin de vitamine B I2.

En conclusion : l'élévation du taux sanguin de vitamine B I2 est due à la libération de cette vitamine par la lésion ou la nécrose des cellules hépatiques.

L'étude clinique confirme la valeur de cette première conclusion, en effet: le dosage microbiologique de la Vitamine B I2 dans le sang, montra une élévation de son taux au cours des atteintes du parenchyme hépatique (travaux de RACHMILEWITZ ARONOVITCH et GROSSOWICZ en ISRAEL, de JONES et MILES aux U.S.A. d'OSTERGAARD KRISTENSEN au DANEMARK).

Ainsi au cours des hépatites aiguës, tous trouvent une augmentation considérable du taux de vitamine B I2 dans le sang.

Dans les formes bénignes, l'élévation est de 2 à 10 fois le chiffre normal; ceci d'une façon à la fois précoce et transitoire. Au 14ème jour, les chiffres sont revenus à la limite supérieure de la normale. De plus, l'élévation persistante de la vitaminémie traduirait, à leurs yeux, un indice de gravité. Enfin, il n'y a pas de parallélisme étroit entre la courbe de vitaminémie et celle de la bilirubinémie.

° Dans les ictères graves et les comas hépatiques, il y a des chiffres généralement très élevés, de l'ordre de 60 fois la normale.

° Dans les cirrhoses, il y a diminution du taux de vitamine B I2 contenu dans le parenchyme hépatique et augmentation par contre du taux sanguin de vitamine B I2 d'une façon modérée d'ailleurs.

° Dans les cirrhoses post-hépatitiques, l'élévation sanguine de la vitaminémie serait plus franche et plus durable.

../..

° Dans les cirrhoses biliaires, les icères par obstruction les taux de vitaminémie sont là, normaux.

° Dans les cancers secondaires du foie, il y a une nette élévation de cette vitaminémie. Le mécanisme est ici discuté d'ailleurs.

II - Après avoir montré que le foie était le réservoir de la vitamine B I2 de l'organisme, et que lors des lésions de l'hépatocyte, il y a libération de cette vitamine dans le sang circulant, dégageons le rôle de cette vitamine dans le métabolisme normal de la cellule hépatique :

A/ Des travaux ont montré le rôle antistéatosique de la Vitamine B I2

PRINZIE a montré qu'elle protège le foie du rat contre la dégénérescence graisseuse produite par un régime riche en lipides.

Cet auteur a entrepris une série d'expérience en soumettant des rats à deux types d'intoxication (régime gras et tétrachlorure de carbone).

D'autres ont étudié l'importance de la surcharge graisseuse avec ou sans vitamine B I2.

EXPERIENCE :

I/ - Effet protecteur contre l'intoxication au tétrachlorure de carbone.

a) De jeunes rats sont soumis à un régime standard de farine de froment, avec un supplément de sels minéraux, de levure et de 0,25 cc d'huile de foie de morue par jour. Le lot des rats est divisé en 4 séries d'animaux.

- La 1ère série sert de contrôle.
- La 2ème série reçoit les 5 premiers jours, une injection sous cutanée de 3 X de vitamine BI2. Le 4ème jour, ces rats reçoivent une injection intrapéritonéale de 1 cc d'huile d'olive pure contenant 0,033 cc de tétrachlorure de carbone.

Ces animaux sont sacrifiés 48 heures après l'injection

.../...

- Les 3ème et 4ème série, soumises au même régime que la 1ère série, reçoivent une injection intrapéritonéale de 1 cc d'huile d'olive pure contenant 0,33 cc de tétrachlorure de carbone et sont sacrifiés 48 heures plus tard.

On compare la teneur en graisse du foie de ces animaux :

1ère série (contrôle)	34,8 %
2ème série (B I2 + CCL 4)	52,7 %
3ème série et 4ème série (CCL 4)	54,9 %

b)- l'expérience a été reprise en modifiant le régime standard et en soumettant les rats au régime suivant :

68 % de farine de froment
30 % de farine de soja
+ sels minéraux, levure et 0,25 cc d'huile de foie de morue par jour.

Voici les résultats obtenus :

- 1ère série (contrôle)	38,1 %
- 2ème série (B I2 + CCL 4)	41,2 %
- 3ème série (CCL4)	49 %

2° - Effet protecteur contre un régime de surcharge graisseuse

a) De jeunes rats sont soumis au régime de farine de froment standard additionné de 50 % de lard gras.

- La 1ère série mise à ce régime est sacrifiée après 15 Jours.
- La 2ème série, mise au même régime gras, reçoit durant 15 jours 6 injections de 3 de vitamine B I2 .

Le pourcentage de surcharge graisseuse est de :

- 1ère série (régime gras)	34,6 %
- 2ème série (régime gras + B I2)	36,1 %

b) Nous reprenons la même expérience de surcharge graisseuse en incorporant au régime gras standard 30 % de farine de soja, c'est-à-dire :

../..

50 % lard gras
30 % farine de Soja
18 % farine de Froment
2 % sel, levure, huile de foie de morue

et l'on obtient :

- 1ère série	40,4 %
- 2ème série	37,7 %

DISCUSSION : Ces deux groupes d'expériences confirment l'effet lipotrope de la Vitamine B I2, mais cet effet ne s'exprime que lorsque le régime contient un apport protéique suffisant et adéquat. Le facteur qualificatif du régime influence donc de façon capitale cette activité métabolique de la vitamine B I2 dans le métabolisme protéique permettant au foie des animaux intoxiqués de faire face à une accélération anormale et pathologique des fonctions hépatiques. Avec un apport suffisant d'acides aminés adéquats (du groupe méthionine et choline) source de radicaux méthyle et maillons indispensables des synthèses protéiques, la vitamine B I2 agirait comme agent de méthylation intervenant surtout pour mobiliser les radicaux méthyles et les intégrer dans une structure protéique.

Cette hypothèse concorde avec les travaux récents de divers auteurs, qui ont étudié l'activité métabolique de la vitamine B I2.

CONCLUSION : La vitamine B I2 possède un effet lipotrope contre l'intoxication au CCL 4 ou au régime riche en graisses. Cet effet ne s'exprime que lorsque le rat en expérience est mis au régime contenant environ 30 % de soja. Il n'existe pas chez le rat soumis au régime standard à base de farine de froment.

B) La Vitamine B I2 a aussi une action protectrice de la cellule Hépatique antinécroscotique et régénératrice sur l'hépatocyte.

Chez les jeunes rats, STERN, TAYLOR et RUSSEL notent que l'adjonction de la vitamine B I2 à un régime renfermant par ailleurs 22 % de protides, améliore la croissance et augmente la basophilie cytoplasmique des cellules hépatiques, témoignant de leur enrichissement en nucléoprotéides.

../..

D'après ROSE et SCHWEIGERT, chez le rat carencé en vitamine B 12, la teneur du foie en acide désoxiribonucleïque est de 20 % inférieure à la concentration observée chez les témoins normaux.

POPPER, KOCH WESER et SZANTO observent que la vitamine B 12 protège les rats contre l'intoxication par le CCL 4 en empêchant, au niveau des cellules hépatiques la disparition des acides ribonucleïques provoquée par ce toxique.

En conclusion voici des observations cliniques émanant du centre scientifique d'étude des maladies du foie de l'Université de Rome, et traduisant l'action hépato-protectrice de la vitamine B 12 à haute dose (2500 γ par jour).

On y a utilisé l'association vitaminique indiquée par BOSELLI et commercialisée ainsi : 2500 γ cyanocobalamine 0,70 mg d'acide folique, 12 mg de vitamine PP et 150 mg d'acide ascorbique par flacon. Selon de nombreux auteurs, l'acide folique exerce une action favorable sur les hépatites expérimentales et cliniques.

Considérant que l'acide folique et la vitamine B 12 interviennent comme catalyseurs dans les phases successives d'une même chaîne de transformations bio-chimiques (synthèse des acides nucleïques, les deux vitamines sont contenues dans la préparation en doses équimoléculaires avec une certaine prédominance posologique de la B 12, en raison de son élimination plus rapide par l'organisme),

L'expérimentation porta sur 5 cas d'hépatite simples, 7 hépatites à évolution prolongée, 2 cas de cirrhose hépatique anasarcitique, 3 cas de dysfonctionnement hépatique. On a suivi les modifications du tableau clinique et fonctionnel : réaction de Hanger, Mac Lagan, Takata-Ara, Kunkel, bilirubinémie.

Le régime était riche en glucides et protides mais relativement pauvre en lipides.

Dans 9 cas, la thérapeutique médicamenteuse a consisté uniquement dans l'association vitaminique, mais certains malades ont reçu en plus des extraits hépatiques, du glucose, des substances lipotropes. La durée du traitement a varié selon les cas (de 14 à 16 ampoules par voie intra-musculaire). Les injections étaient faites tous les jours avec de brèves périodes d'arrêt.

Le médicament n'a provoqué aucun trouble secondaire.

Résultats obtenus :

° - Hépatite aigüe simple : on a administré la médication seule dans deux cas, associée au glucose dans deux cas et à des lipotropes dans un cas.

Chez les sujets traités, l'appétit s'est maintenu et il n'y a pas eu d'asthénie. L'ictère et les autres symptômes se sont atténués rapidement tandis qu'on observait une régression des signes de rétention biliaire, d'altération cellulaire et d'inflammation. Le traitement fut continué même pendant la convalescence.

° - Hépatite aigüe à évolution prolongée. S'il est vrai que dans la majorité des cas d'hépatite, la durée moyenne de la maladie est de 2 à 4 semaines, on rencontre toutefois des cas dans lesquels les symptômes de rétention biliaire persistent au delà de la 4^{ème} semaine ou bien dans lesquels l'ictère s'atténuant on n'observe aucune amélioration de la fonction hépatique et des signes inflammatoires tandis que le malade reste dyspeptique et anorectique. Dans cette forme d'hépatite à évolution prolongée sub-aigüe, l'emploi de cyanocobalamine a donné des résultats particulièrement encourageants. Dans la majeure partie des cas traités, peu de jours après le début du traitement on a constaté une diminution de l'asthénie, un retour de l'appétit, une diminution de la sensation de pesanteur épigastrique et une disparition de la rétention biliaire. Les tests de floculation et de la globulinémie se normalisèrent plus lentement.

Au cours de la cirrhose hépatique ou ascitique, deux cas traités avec 35 et 46 ampoules montrèrent une amélioration de l'état subjectif avec retour de l'appétit et diminution de l'asthénie.

Parallèlement, a été notée une amélioration de l'état humoral dans le sens d'une tendance à la reprise des fonctions hépatiques, tandis que les signes de souffrance mésenchymateuse restaient inchangés. Seul un traitement plus prolongé permettait de dire si cette thérapeutique est capable d'influencer le processus inflammatoire.

Au cours de dysfonctionnements hépatiques; on entend par là, un ensemble de troubles digestifs allant de la pesanteur épigastrique et des douleurs de l'hypochondre droit, particulièrement accentuées après l'ingestion d'aliments, à l'intolérance aux graisses et aux fritures, fréquemment avec somnolence et asthénie. Il s'agit de cas dans lesquels les moyens d'exploration fonctionnelle ne donnent souvent que des résultats négatifs. Les trois cas traités ont accusé une nette amélioration subjective.

../..

CONCLUSIONS : L'ensemble de ces données préliminaires fait ressortir l'utilité d'employer des doses fortes (comparativement aux doses biarmériennes) de cyanocobalamine dans les divers cas d'altérations hépatiques.

L'action favorable sur l'état général s'est manifestée de façon variable dans tous les cas soumis à ce traitement.

Particulièrement encourageants sont les résultats obtenus dans les hépatites aiguës.

Il convient de souligner que la cyanocobalamine elle-même n'échappe pas à la règle qui existe pour les autres vitamines, à savoir : à dose faible, elle a une activité purement enzymatique, tandis qu'à forte dose, elle peut exercer aussi une activité pharmacologique.

En fait, il convient de se demander si à des doses aussi différentes des doses physiologiques, la B I2 ne doit plus être considérée comme une vitamine mais comme un médicament.

En outre, des travaux de MAROS, HAINAZY et SERRES - STURM - CSIKY et KOWACS (Roumanie) ont montré l'action de la vitamine B I2 et de la cortisone sur la régénération du foie des rats.

A la lumière des récents travaux de GYERGUAY et HADNAGY, il a été établi que la multiplication cellulaire n'est pas seulement activée par la vitamine B I2 dans la moelle osseuse mais aussi au niveau des glandes de Lieberkuhn de l'intestin grêle, de l'épithélium cornéen et du revêtement cutané de l'oreille des souris. Grâce à la vitamine B I2 la cicatrisation des plaies s'effectue plus rapidement et le métabolisme des protides et des glucides est augmenté. Comme l'on sait, la concentration en vitamine B I2 du sérum augmente fortement dans l'hépatite épidémique, un phénomène identique est constaté dans les lésions hépatiques provoquées par des substances chimiques telles CCL 4, phosphore. Dans les deux cas, la vitamine B I2 contenue dans le foie malade émigre dans le sérum ce qui explique l'élévation de son taux. Bien que la Vitamine B I2 du foi lésé par intoxication au CC L 4 soit déversée dans le sérum, des essais avec CO 60 B I2 pratiqués 48 heures après intoxication par CCL 4 ont montré que la fixation de la vitamine B I2 par le foie, est plus nette que chez les témoins, ce qui s'explique par un accroissement des processus de régénération du foie. La teneur en vitamine B I2 du foie cirrhotique

incapable de régénération, est faible chez des rats partiellement hépatectomisés, le besoin du foie en vitamine B I2 est augmenté, des ponctions biopsiques du foie chez des animaux atteints d'hépatite, ont révélé que le taux de concentration de la vitamine BI2 était au plus bas pendant la convalescence. Les auteurs expliquent ce phénomène par une régénération accrue. Les données de la littérature confirment l'hypothèse selon laquelle la régénération du foie est favorablement influencée par la vitamine BI2, d'autant plus que l'on a pu observer sur un matériel clinique important des sujets présentant des lésions hépatiques, l'action curative de la vitamine B I2.

La régénération du foie chez le rat partiellement hépatectomisé a été vérifiée soit avec de la vitamine B I2 isolée ou en association avec de la cortisone. Le traitement par cortisone est d'ailleurs employé fréquemment dans l'hépatite épidémique. Sans doute faut-il en chercher l'explication dans l'action anti-phlogistique de la cortisone; toutefois, si l'on considère l'hépatite comme une affection auto-gressive, le freinage de la formation d'anticorps, constituerait le véritable point d'attaque de cette hormone. L'action de la cortisone cependant a aussi des côtés négatifs. Elle diminue la formation des anticorps et par là, le pouvoir de défense de l'organisme (à des doses plus élevées, elle empêche même la régénération hépatique). La diminution de résistance motive son association avec des antibiotiques. Puisque la vitamine B I2 accuse à l'égard du métabolisme des glucides une action anti-cortisone, l'action freinatrice sur la régénération du foie exercée par la cortisone, est neutralisée par la vitamine BI2.

Sur une série de 300 rats, on a pratiqué les premiers tests d'orientation sur un groupe de 60 rats, ensuite les tests de régénération du 3ème et du 7ème jour sur respectivement 120 rats. Pour chaque test séparément, les animaux furent répartis en 4 groupes. Le premier comprenait les témoins, le deuxième reçut de la vitamine B I2, le troisième de la cortisone et le 4ème de la cortisone et de la vitamine B I2 associées. La vitamine B I2 fut administrée en intra-péritonéale à la dose de 20 γ par animal, la cortisone à la dose de 10 mg, la dihydrocortisone à la dose de 2,5 mg. Les animaux témoins reçurent simplement du sérum physiologique salé. Pour le test de 3 jours les animaux furent traités à 2 reprises : trois jours avant l'hépatectomie, ensuite le jour même de l'intervention. Quant au test de régénération hépatique de sept jours, les animaux reçurent trois injections : une, trois jours avant l'intervention, une le jour même de celle-ci et une trois jours plus tard. Les rats ayant servi à l'expérience étaient des animaux sans d'un poids variant de 70 à 90 gr, mis en observation trois semaines avant le début des expériences. Leur alimentation consistait en farine de

maïs bouillie dans du lait écrémé. Les animaux des différents groupes présentaient tous les mêmes poids. Tous les rats, aussi bien les témoins que ceux des trois groupes expérimentaux subirent une hépatectomie partielle. Celle-ci fut pratiquée par incisions abdominale et élimination de deux lobes du foie. Dans chaque cas, il a été noté le poids de l'animal et celui du lobe du foie. Trois jours et respectivement 7 Jours consécutifs à l'hépatéctomie, les animaux ont été sacrifiés. Avant de le décapiter, ils ont été pesés et il a été tenu compte de ce poids dans la détermination de la régénération.

La régénération a été déterminée à l'aide de 2 méthodes:

1°) En pesant le foie régénéré des rats sacrifiés et en comparant ce poids à celui de l'animal et à celui des lobes extirpés lors de l'hépatéctomie.

La régénération a été calculée selon la formule de CANZANELLI :

Poids du foie à l'autopsie - poids du foie résiduel x 100

Poids des deux lobes extirpés.

Le poids du foie résiduel après hépatéctomie a été calculé sur la base des travaux antérieurs de MAROS et collaborateurs, en tenant compte du rapport poids animal foie. En fonction de celà, le degré de régénération par les différents groupes s'établissent comme suit:

Régénération après :

	3 jours	7 jours
Témoins	77 %	92 %
Vitamine B I2	78 %	100 %
Cortisone	69 %	74 %
Cortisone +		
Vit B I2	66 %	96 %

2°) L'interprétation des tests de régénération est difficile du fait que l'on ignore le poids exact du foie résiduel. Comme le relèvent les travaux de HOCHULI, les données de la littérature s'y rapportant, ne concordent pas. Mais la majorité des auteurs estiment que le poids du lobe moyen et du lobe gauche représente 66% du poids total du foie. Si l'on considérait que le rapport du poids est de 66 % pour les lobes extirpés et qu'en fonction de ce taux on calcule le taux de régénération du foie résiduel (34%) au septième jour (celui du sacrifice)

../..

on obtient les résultats suivants :

- Témoins	137,8
- Vitamine B I2	157,8
- Cortisone	69,5
- Cortisone + vit. B I2	117

A l'appui des calculs statistiques de STRUDENT, il y a une action appréciable de la vitamine B I2. L'action freinatrice de la cortisone sur la régénération est neutralisée dans une large mesure par cette vitamine.

En résumé, la vitamine B I2 est capable de neutraliser l'action freinatrice de la cortisone sur la régénération du foie. Les expériences ont été pratiquées sur des rats hépatectomisés d'un poids de 70 à 90 gr.

Par ailleurs la vitamine B I2 a d'autres rôles :

- C'est un facteur de la synthèse des acides ribonucléïques (VILLER). En liaison avec l'acide folinique, elle assure les fonctions de méthylation et notamment la biosynthèse de la méthionine.
- Elle représente un des éléments constituant le noyau cellulaire et constitue un facteur de croissance et d'équilibre cellulaire (WETZEL, CHOW)
- Elle a une action eutrophique sur la muqueuse gastro-intestinale et augmente l'activité d'enzymes digestifs et accroît l'appétit et l'assimilation (ASKENASY)

ESSAIS DE TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES par la VITAMINE B I2

En se rapprochant progressivement ainsi du sujet principal de ce propos : l'action thérapeutique du Sorbédouze dans les hépatites virales, voyons auparavant les résultats de quelques essais de traitement des hépatites virales par la Vitamine B I2.

A/ CAMPBELL et PRUITT ont étudié 300 cas d'hépatite à virus dont une partie seulement reçut de la vitamine B I2. Tous ces malades étaient comparables quant à l'âge, la race, la durée de la maladie et le degré de l'ictère.

../..

Les conclusions furent les suivantes : les malades ayant reçu de la vitamine B I2 retrouvèrent plus rapidement que les autres un appétit et un foie normaux. Le taux de bilirubine sérique de tous ces malades traités par la vitamine B I2 étaient normaux au bout d'une semaine, tandis qu'il fallut 18 jours à 3 semaines aux autres malades pour atteindre les mêmes résultats.

La durée moyenne de la maladie, calculée depuis la date à laquelle apparurent les premiers symptômes jusqu'à la date où après tests, les fonctions hépatiques redevinrent normales, fut de 12 à 15 jours chez les malades traités par la vitamine B I2 et de 18 à 31 jours chez les autres malades.

B/ KELEMEN, HADGNAGY et collaborateurs, étudièrent 380 cas d'hépatite à virus de gravité moyenne et soumis au traitement diététique et médicamenteux.

190 de ces malades recevaient en plus de la vitamine B I2 à la dose de 200 X par semaine. Chez ceux-ci, la bilirubinémie disparut en 8 à 9 jours alors que chez les autres, il fallut 14 à 15 jours .

De même, la durée de la maladie fut de 18 jours en moyenne chez les malades traités par la vitamine BI2 et de 24 jours chez les autres.

C/ Voici maintenant un compte rendu de l'Américan Journal Of médical Sciences de Septembre 1952 où ROBERT E CAMPBELL et W. PRUITT relatent les résultats de la vitamine B I2 dans le traitement des hépatites à virus dans l'armée américaine.

Dans leur article on trouve ces propos " Ainsi qu'en témoigne les données précédemment énoncées, les malades chez lesquels l'administration de vitamine B I2 fit partie du traitement, guérissent plus rapidement que les autres, et ce, bien que la maladie présentât chez certains d'entre eux, une forme plus grave. Il a déjà été précisé que le contrôle des malades du :

GROUPE I en ce qui concerne le repos au lit fut inadéquat et leur piètre état fut vraisemblablement dû en partie à ce fait. Les plus atteints des malades admis à l'hôpital au cours de la période où ce travail fut effectué, reçurent de la B I2; aux autres il fut prescrit régime et repos au lit seulement. Il était donc raisonnable de penser que les malades du :

../..

GROUPE II se rétabliraient plus rapidement que ceux du groupe I (traités eux par tablettes multivitaminées, levure de bière).

La littérature médicale abonde par ailleurs en rapports qui suggèrent l'effet direct de la vitamine B₁₂ sur la marche vers la guérison.

En résumé, trois groupes comportant chacun 100 malades atteints d'hépatites à virus, ont été comparés au triple point de vue de l'évolution clinique, de la durée de la maladie et des rechutes. Les groupes étaient comparables quant à l'âge, la race, la durée de la maladie et le degré de l'ictère.

Le groupe I fut soumis au traitement classique comportant un régime riche en protéines, en glucides, modérément en lipides et comportant repos au lit et administration de tablettes multivitaminées et de levure de bière.

Le groupe II fut soumis au même régime, au repos au lit, mais ne reçut ni vitamine ni levure de bière.

Le groupe III fut traité comme le groupe II, mais reçut une dose quotidienne de 3000 de vitamine B₁₂ per os pendant les 5 premiers jours d'hospitalisation.

On obtint les résultats suivants :

- 1/ Les malades qui reçurent de la vitamine B₁₂ retrouvèrent plus rapidement que les deux autres groupes, un appétit et un foie normal.
- 2/ Le taux sérique de la bilirubine de tous ces malades compris dans le groupe traité à la vitamine B₁₂ étaient normaux au bout de la 4ème semaine de maladie tandis qu'il fallut 6 semaines aux malades du groupe II et huit à ceux du groupe I pour atteindre les mêmes résultats.
- 3/ La durée moyenne de la maladie, calculée depuis la date à laquelle apparurent les premiers symptômes, jusqu'à la date où, après test, les fonctions hépatiques redevinrent normales et le restèrent, fut de 10 à 20 jours chez les malades traités à la Vitamine B₁₂, de 23 à 28 chez ceux soumis au régime adéquat avec repos au lit, et de 25 à 30 chez ceux soumis au traitement classique des hépatites.
- 4/ Il y eut 5 cas de rechute dans ce dernier groupe, 4 dans le groupe soumis au régime et repos au lit, et 2 seulement dans le groupe ayant reçu de la vitamine B₁₂.

../..

LE SORBEDOUZE

Composition - action pharmacodynamique-toxicité
tolérance - indications

Commençons enfin l'étude sur le Sorbédouze après avoir envisagé d'abord les principes directeur de son emploi.

- COMPOSITION DU SORBEDOUZE

Le Sorbédouze est une association d'un sucre au point de vue structure : le Sorbitol et de vitamine B I2 dans les proportions suivantes :

- Cyanocobalamine : 0,005 g
- D Sorbitol : 70 g
- Excipient Q.S.P. : 100 g

le tout étant présenté sous forme d'un soluté parfumé à la cerise où une cuillerée à café correspond à 300~~X~~ de vitamine B I2
4,6 g de Sorbitol

- ACTION DES CONSTITUANTS DU SORBEDOUZE

Celle de la vitamine B I2 a été vue précédemment déjà
quant au Sorbitol : ce corps à structure glucidique est un facteur d'utilisation du calcium dans l'ossification, il joue un rôle important dans le développement du squelette (P. FOURNIER)

Il régularise le transit intestinal et augmente en particulier le péristaltisme duodénal.

Il régularise le transit hépatique et favorise le fonctionnement vésiculaire (CAROLI)

Il est cholécystokinétique

Il provoque l'ouverture des sphincters biliaires, la contracture vésiculaire et l'écoulement de la bile B et du suc pancréatique dans le duodénum.

Il augmente les sécrétions pancréatiques et duodénales.

../..

- L'INTERET DE L'ASSOCIATION DU SORBITOL à la VITAMINE B I2

On a constaté que l'association de Sorbitol à la vitamine B I2 permettait une absorption de vitamine per os meilleure puisqu'elle égale alors celle obtenue par voie parentérale.

De plus certains auteurs comme CHEVALIER par exemple, pensent même que la voie bucale à assimilation égale serait préférable car la vitamine B I2 parvient ainsi directement au foie par le système porte.

Voici les preuves expérimentales des affirmations précédentes :
(extrait du compte-rendu du 3ème symposium de la vitamine B I2 par DORIS FALK)

Chez des rats carencés en B I2, on observe une hausse sérique lorsque ceux-ci recevaient un élixir contenant de la B I2, mais pas de facteur intrinsèque (liptril). A la suite d'analyses, on constata que cette augmentation inattendue de l'absorption de la B I2 était due au Sorbitol contenu dans l'élixir.

Le docteur GREENBERG précisa que d'autres sucres, tels que le D fructose et le D glucose, n'eurent aucun effet sur l'absorption de la B I2 chez les rats. Il montra qu'il y a une relation directe entre la quantité de Sorbitol donnée et l'absorption de la vitamine.

Le docteur CORNMAN précisa que les taux sanguins se maintiennent de façon identique qu'il s'agisse d'une administration orale ou parentérale.

- LA TOXICITE ET LA TOLERANCE DU SORBEDOUE

Le Sorbédouze ne présente pratiquement aucune toxicité, ce qui permet des posologies supérieures à celles préconisées (de 1 à 6 cuillerées à café chez l'adulte) et de poursuivre très longtemps le traitement.

Les seuls phénomènes d'intolérance qui pourraient être observés seraient dûs à l'activité cholécystokinétique du Sorbitol.

Donc chez des sujets présentant une irritabilité vésiculaire ou atteints de lithiase, il conviendra de se montrer prudent pour l'administration des doses dépassant 3 cuillerées à café par jour ; de toute façon, sauf pour combattre la constipation, on administrera le produit en plusieurs fois dans le courant de la journée. Il est alors bien toléré. Ne pas le donner cependant aux nourrissons convalescents de diarrhée.

../..

Les indications du Sorbédouze sont celles de la vitamine : à dose faible en moyenne de 150 à 600 X par jour, au cours des anémies hyperchromes mégaloblastiques, des convalescences, contre l'asthénie, le surmenage sportif.

à dose forte 1000 X et plus par jour, au cours de certains syndromes neurologiques, syndromes neuro-anémiques - polynévrites alcooliques, névralgies.

En pédiatrie on l'emploie contre les retards de croissance et les anorexies de l'enfant car, il favorise la reprise de l'appétit, améliore la digestion et l'assimilation et à un effet laxatif et régulateur du transit intestinal.

En gastro-entérologie son usage est indiqué au cours de 3 ordres d'affection :

Les affections hépatiques, les affections bilio-digestives et les déséquilibres lipidiques.

1°) au cours des affections hépatiques la vitamine B I2 du sorbédouze

- protège le foie contre la surcharge graisseuse
- exerce sur la cellule hépatique une action anti-nécrotique anti-toxique et régénératrice.

Le Sorbitol lui :

- régularise le fonctionnement hépatique et vésiculaire.

L'usage du Sorbédouze est en définitive recommandé dans les hépatites virales où il protège la cellule hépatique, prévient les complications et favorise le déjaunissement.

- dans les précirrhoses où il protège la cellule hépatique et s'oppose à l'évolution vers la sclérose, tout en améliorant l'état général et digestif.

2°) Au cours des affections bilio-digestives, la conjugaison des activités du Sorbitol sur le transit intestinal et l'évacuation biliaire et celles de la vitamine B I2 sur l'appétit, l'état général et le psychisme, font du Sorbédouze une médication indiquée dans les troubles hépato-biliaires dyspeptiques.

3°) Dans les déséquilibres lipidiques, la B I2 régulatrice du cholestérol et des lipides sanguins, complète l'action du Sorbitol : antistéatosique, antiathéromateux. Le Sorbédouze peut être donc utilisé au cours des hypercholestérolémies et de l'athérosclérose.

L'expérimentation du Sorbédouze dans les traitements des hépatites virales.

Les propriétés sus décrites du Sorbédouze, le rendement apparemment très indiqué pour combattre la lésion et prévenir la nécrose de l'hépatocyte.

L'expérimentation entreprise par le Laboratoire UNILABO amène ce dernier à conclure de la façon suivante :

A la période d'état, le Sorbédouze en protégeant l'hépatocyte, raccourcit la durée de la maladie et prévient les complications.

La vitamine B I2 ne fait pas double emploi avec les corticoïdes qui combattent plus particulièrement l'inflammation du mésenchyme. La B I2 protégeant la cellule hépatique elle-même. Les deux médications ont une action complémentaire.

La posologie à employer sera de l'ordre de 6 cuillerées à café à répartir au cours de la journée (soit 1800 ~~X~~ B I2 + 25 gr. de Sorbitol). On atteindra ces doses progressivement en commençant par 3 cuillerées à café par jour en testant la tolérance du malade.

Pendant la convalescence, le produit remédie aux sequelles dyspeptiques et favorise la reprise du poids, la regression de l'asthénie et la restitution ad-intégrum de la cellule hépatique.

La posologie sera alors de 2 à 4 cuillerées à café par jour.

A partir de ces données, nous avons entrepris à l'hôpital Maillot à Alger, une étude de février à Avril 1963 portant sur 19 cas d'hépatites virales rencontrées chez des jeunes militaires du contingent pour la plupart. Il s'agit donc de sujets jeunes et non tarés antérieurement. Nous exposerons les résultats de ces observations en rapportant pour chacun des cas, les données cliniques et biologiques.

Ier TYPE D'OBSERVATION

- D Raymond 21 ans

Chez ce sujet sans antécédent hépato-biliaire, la phase pré-ictérique fut marquée par des nausées, des vomissements et des hépatalgies.

Il existait en outre du prurit et une oligurie progressive mais pas de fièvre.

L'ictère apparut 6 jours après le début des troubles. Il fut marqué au niveau des conjonctives mais discret sur les téguments. Le prurit persista 2 à 3 jours seulement associé à une légère bradycardie à 60/min. et une légère hypotension également à 9/6. L'asthénie et l'anorexie persistèrent un peu plus longtemps (10 jours) .

Le foie demeura de volume normal mais l'hypocondre droit était sensible au palper. Les urines étaient foncées mais la diurèse peu réduite, jamais moins de 800 cc. Elles contenaient des sels et des pigments biliaires.

Les selles par contre étaient partiellement décolorées. Pas de fièvre.

L'enquête épidémiologique conduisit à penser à l'hépatite épidémique quinze jours auparavant, des collègues de chambrée présentaient les uns un ictère, les autres quelques douleurs abdominales ou un peu de constipation.

Le Laboratoire montra initialement :

Le premier jour de l'apparition de l'ictère

- le syndrome de rétention biliaire, bilirubinémie à 100 mg/I
- présence de sels et de pigments biliaires dans les urines
- l'atteinte de la fonction cellulaire
 - cholestérol total 1,40 g/I
 - cholestérol estérifié 0,82 g/I
 - cholestérol estérifié = 0,58 g/I
 - total
 - taux de la prothrombine 86 %
 - test d'inflammation cellulaire
 - Mac Lagan 40 U Vernes

En outre il n'y avait pas de signe d'atteintes rénale (pas de cylindre, d'hématie, ni d'albumine dans les urines) .

../..

Conclusion : Au début de cette phase ictérique le tableau paraît bénin à en croire la discrétion relative du tableau clinique.

Chez ce malade on pouvait soupçonner une petite note rétentionnelle associée à l'atteinte cellulaire ; une discrète note rétentionnelle peut être devant :

- un prurit pré-ictérique
- une diurèse peu réduite
- des selles partiellement décolorées
- le taux de biliérubinémie est modérément élevé à 100 mg/I seulement.
- seule la baisse des cholestérol est accentuée avec :

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = \frac{0,82}{1,40} = 0,58$$

- par contre le taux de prothrombine est peu abaissé (86 %) et cela en particulier laisserait volontiers présumer une forme bénigne.

De même le test de Mac Lagan augmente à 40 unités Vernes est peu alarmant au départ pour le pronostic.

L'évolution confirma la bénignité soupçonnée initialement. Le malade recevant 4 cuillerées à café de Sorbédouze par jour à partir des premiers prélèvements de Laboratoire (soit 1200 ~~mg~~ B 12 par jour) on vit :

- l'asthénie et l'anorexie commencent à régresser dès le 4ème jour; le prurit disparaître et l'ictère ne plus foncer.
- la diurèse ne descendit pas au dessous de 800 cc mais les selles cependant restèrent partiellement décolorées.
- l'apyrexie persista.

La deuxième série de tests biologiques confirma l'amélioration rapide; une semaine après les premiers on trouva alors :

- bilérubinémie = 12 mg/I au lieu de 100 mg initialement
- cholestérol total à 1,58 au lieu de 1,40
- cholestérol estérifié à 0,95 au lieu de 0,82
- rapport $\frac{E}{T}$ = 0,60 au lieu de 0,58
- test de $\frac{E}{T}$ Mac Lagan à 29 unités Vernes au lieu de 40 unités Vernes
- Enfin une semaine plus tard, aucun signe clinique ne persistait. En particulier :

.../...

- les selles étaient normalement colorées
- la crise polyurique à 1,5l 2 litres ayant eu lieu entre le 10ème et le 12ème jour.
- l'asthénie n'existait plus chez le malade qui circulait dans le service sans effectuer d'efforts, bien sûr.

Le Laboratoire confirma ces résultats

- Bilérubinémie à 3 mg/l
- absence totale de pigments et sels biliaires dans les urines
- cholestérol estérifié à 1,52 g/l
- cholestérol total à 1,90 g/l
- rapport cholestérol $\frac{E}{T} = 0,80$
- test de Mac Lagan à 6 Unités Vernes

En conclusion : cette forme d'hépatite virale bénigne, grâce au traitement par le Sorbédouze administré à la dose de 1200 γ de B 12 Par jour pendant 15 jours a guéri cliniquement et biologiquement en une semaine, le deuxième bilan biologique après 15 jours de traitement ne venant que confirmer cette guérison.

Huit autres obtinrent le même résultat sous SORBEDOUZE également;voici leur identité :

- Richard G	23 ans
- André B	20 ans
- Roger H	21 ans
- Jean M	20 ans
- Daniel K	21 ans
- J. Claude N	24 ans

2ème TYPE D'OBSERVATION

Nom : L. Marcel - 21 ans

Chez ce jeune malade sans antécédent hépato-biliaire, les troubles commencèrent par une anorexie, des nausées, un épisode diarrhéique et des douleurs épigastriques. Une fièvre à 38 ° s'associa bientôt à une cœma-lée avec quelques douleurs articulaires et une asthénie. Il n'y eut ni prurit, ni éruption mais on nota une sensibilité hépato-vésiculaire nette. Environ une semaine après apparurent l'ictère, conjonctivale d'abord puis cutané généralisé et franc avec émission d'urines bière brune et une diurèse réduite à 500 cc. Les sels et les pigments biliaires existaient en abondance dans ces urines. Les selles, au contraire étaient partiellement décolorées. Il n'y avait pas de prurit ni de bradycardie. Par contre si la fièvre disparut, l'asthénie et l'anorexie se confirmèrent encore au contraire.

A l'examen on nota une discrète hépatomégalie : le bord inférieur du foie débordant de 3 travers de doigt environ.

La numération formule sanguine révéla une leucopénie avec hyper-lymphocytose relative.

G R	4.490.000
G B	5.800
Polynucléaire neutro	39 %
eosino	1 %
baso	0 %
Monocytes	1 %
Lymphocytes	59 %

L'enquête épidémiologique retrouva la notion d'injection intramusculaire de pénicilline à l'occasion d'une angine 3 mois auparavant.

Les examens de Laboratoire pratiqués avant tout traitement révélèrent :

- Un syndrome de rétention biliaire net avec bilirubinémie à 200 mg.
- présence de sels et de pigments biliaires dans les urines et augmentation de leur taux sanguins.
- L'atteinte des fonctions cellulaires.

../..

- ° cholestérol total = 3,32 gr/I
- ° cholestérol estérifié = 1,82 gr/I
- ° rapport cholestérol $\frac{E}{T}$ 0,54
- ° taux de prothrombine à 70 %

le syndrome inflammatoire était net
Test de Mac Lagan à 75 unités Vernes

L'absence d'atteinte rénale confirma la pureté du syndrome d'atteinte cellulaire.

Donc au départ ici

- La bilirubinémie était assez élevée,
- la fraction estérifié du cholestérol nettement abaissé par rapport à la fraction totale
- le taux de prothrombine assez bas,
- le test de Mac Lagan nettement augmenté

Sous l'influence du repos au lit associé à un régime fait de petits repas fractionnés avec alimentation riche en glucides, en protides et pauvre en lipides; surtout en outre à cause de la prescription de 6 cuillerées à café de SORBEDOUZE Par jour (soit 1800 X B I2) on constata une semaine après ce traitement que : cliniquement dès le 5ème jour - 6ème jour il y eut une diminution progressive de l'ictère. Les selles redevinrent normales, mais surtout vers le 8ème jour survint la crise polyurique à 4,5 l par jour en moyenne et parfois 6 litres pendant 3 jours.

L'asthénie regressa sans disparaître totalement cependant, sur le plan biologique :

- la bilirubinémie passa à 32 mg/I au lieu de 200 mg initialement
- les urines ne contenaient plus de sels ni de pigments biliaires
- il y eut augmentation de la fraction du cholestérol estérifié par rapport au chiffre normal : cholestérol total = 2,60 g/I
cholestérol estérifié = 1,60 g/I
Rapport cholestérol $\frac{E}{T}$ = 0,61
- une remontée du taux de prothrombine à 98 %
- seul le test de Mac Lagan tendait vers une normalisation certes, mais moins rapidement (35 unités Vernes)

Poursuivant le traitement pendant une semaine encore on vit alors cliniquement : l'asthénie et l'inappétence disparaître et le malade demander avec insistance l'autorisation de se lever.

../..

Le Laboratoire confirma la guérison :

- Bilirubinémie à 5 mg/I
- absence de sels et de pigments biliaires dans les urines
- cholestérol total 2,20 g/I
- cholestérol estérifié 1,70 g/I
- cholestérol $\frac{E}{T} = 0,77$
- taux de prothrombine 100 %
- test de Mac Lagan à 6 Unités Vernes

Ce malade âgé de 21 ans, entré pour une hépatite ictérigène avec atteinte cellulaire marquée au départ, fut considéré comme guéri et partit en convalescence au bout de 15 jours de traitement seulement.

Cinq observations identiques furent faites chez les jeunes gens suivants :

- Gérard V 22 ans
- Michel H 23 ans
- Jacques M 20 ans
- André L 25 ans

3ème TYPE D'OBSERVATION

Le cas de Pierre P ... , appelé de 20 ans, se caractérisa par une hépatite d'évolution bénigne semblable au premier type d'observation, mais chez lui la phase préictérique ne fut jamais fébrile.

4ème TYPE D'OBSERVATION

Le cas de Paul C ... , 23 ans fut particulier à cause du fait suivant :

Le tableau clinique débuta par des douleurs de l'hypochondre droit faisant songer volontiers à une colique hépatique par leurs caractères et le fait que les antispasmodiques administrés les calmèrent. Un endolorissement local persista pendant une semaine environ. La radio sans préparation de l'abdomen ne révéla pas de lithiase opaque aux rayons X dans la zone de projection des voies biliaires.

Deux jours après le début des douleurs, le subictère conjonctival, l'asthénie et l'inappétence grandissantes firent pratiquer un bilan biologique complet qui révéla une hépatite classique, d'évolution semblable à celle de notre deuxième type d'observation. Le Sorbédouze permit la guérison en 15 jours également. Il est à noter qu'on n'observa jamais de prurit ni de bradycardie.

5ème TYPE D'OBSERVATION

Il est classique de citer parmi les formes cliniques, l'une d'elle, où apparaît un diabète léger par atteinte pancréatique associée à l'atteinte hépatique.

Voici l'histoire de ce malade :

Le jeune M appelé, âgé de 21 ans, qui fut atteint du début de Janvier 1963 d'une hépatite virale commune et d'évolution banale, ne présenta aucune atteinte parenchymateuse virale associée. Le sucre dans les urines recherché 2 fois par semaine comme l'albumine d'ailleurs, resta absent. Les trois glycémies systématiques pratiquées furent normales : 0,95 g - 1,05 g - 1,10 g

.. / ..

Le sujet considéré comme guéri au bout de 15 jours de traitement classique précédent, comportant 1800 δ B I2 par jour, présenta à son retour de convalescence un malaise caractérisé par un éblouissement avec une grande fatigue. Mis en observation à l'infirmierie régimentaire, il fut adressé de nouveau pour équilibrer le diabète découvert alors. Ce diabète resta léger avec une moyenne des chiffres de glycémie oscillant entre 1,30 g/l et 1,70 g/l tandis que la glycosurie de 24 heures ne dépassa pas 15 à 20 g.

L'amlésémie et les transaminases restèrent normales à 2 examens successifs distants de 5 jours.

L'hyperglycémie provoquée montra une courbe diabétique avec un clocher atteignant 1,90 g en 45 ' pour redescendre ensuite mais l'hyperglycémie se prolongea pendant 3 heures pour être suivie enfin d'une hypoglycémie à 0,70 g/l secondairement.

Mis au régime diabétique et à l'insuline ordinaire, il fut équilibré avec 3 fois 5 unités avant d'être actuellement à une fois par jour 10 unités d'IPZ .

Il n'y a plus de glycosurie ainsi et le taux de glycémie reste entre 0,98 g/l et 1 g/l.

Ce diabète paraît donc aller s'améliorant et demeure stable chez ce sujet jeune.

6ème TYPE D'OBSERVATION

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas d'ictère à rechute chez un homme de 30 ans SAINT JE ... Jacques. Cet homme avait été soigné du 1er au 20 Février 1963 à l'hôpital d'OUARGLA par du Cortancyl à la dose de 30 mg initialement, puis avec des doses moindres dégressives, administrées par son hépatite virale.

Quinze jours après l'arrêt de ce traitement, le sujet étant en convalescence, se sentit fatigué de nouveau avant de constater la réapparition d'un subictère conjonctival.

Hospitalisé à MAILLOT, l'examen clinique confirma un ictère cutané discret mais conjonctival net. Les urines foncèrent, la diurèse diminua pour se stabiliser autour de 700 à 800 cc, mais les selles ne furent pratiquement pas décolorées.

../..

Le premier bilan biologique objectiva :

- Bilirubinémie à 80 mg/I
- Présence de sels et pigments biliaires dans les urines
- Cholestérol total 1,34
- Cholestérol estérifié 0,67
- Rapport cholestérol $\frac{E}{T} = 0,50$
- Taux de prothombine = 49 %
- Test de Mac Lagan à 57 U. Vernes

Ces tests objectivaient donc une atteinte cellulaire nette et la persistance du processus inflammatoire.

Pa r contre les transaminases

SGPT = 12 U Frankel

SGDT = 45 U Frankel

ne traduisaient pas une nécrose cellulaire proprement dite.

Et les phosphatases à 3,5 U Bodansky n'étaient pas en faveur d'une cholestase. Encore ~~que~~ leur taux normal puisse se voir au cours d'une cholestase d'ailleurs.

Le malade fut astreint au repos au lit et mis au régime habituel en pareil cas. On ajouta comme médicament 40 mg par jour de cortancyl (avec les précautions d'usage) associé à 1800 γ de B I2 sous forme de 6 cuillerées à café de Sorbédouze par jour également.

L'état général resta stationnaire. L'asthénie rétrocéda en quelques jours ainsi que l'anorexie.

Le laboratoire montra après une semaine de ce traitement :

- Bilirubinémie à 6 mg au lieu de 80 mg initialement
- l'absence de sels et de pigments biliaires dans les urines
- un taux de cholestérol total à 1,55 g/I
- un taux de cholestérol estérifié à 1,06 g/I
- le rapport cholestérol $\frac{E}{T} = 0,68$ au lieu de $\frac{0,67}{1,34} = 0,50$
- Taux de prothrombine à 85 % au lieu de 49 %
- un test de Mac Lagan à 9 U Vernes au lieu de 57 U Vernes

La comparaison de ces résultats montre à l'évidence l'effet bienfaisant de cette thérapeutique. Elle fut poursuivie deux semaines encore en diminuant progressivement le cortancyl à 30 mg/jour puis 20 puis 10 mg avant d'arrêter après 3 jours d'ACTH. Parallèlement on poursuivit l'administration de SORBEDOUE de manière à apporter 1800 γ de B I2 quotidiennement.

../..

Le laboratoire montra alors la guérison quasi complète en 14 jours avec :

- Bilirubinémie à 14 mg/I
- Cholestérol total 1,60
- Cholestérol estérifié 1,30
- Rapport cholestérol $\frac{E}{T} = 0,80$
- Test de Mac Lagan à 6 U Vernes
- Transaminases : Normales.

Deux autres séries de tests hépatiques confirmaient cette guérison à une semaine d'intervalle. On cessa alors le traitement après un mois de reprise donc.

7ème TYPE D'OBSERVATION

Après la forme à rechute précédente, il nous a été donné en outre d'observer une forme d'hépatite prolongée à un virus chez un sujet âgé de 23 ans Paul M qui entra dans le service évacué de OUARGLA.

Début Janvier 1963, tout débuta par une hépatite banale, avec en particulier un taux de bilirubine à 180 mg/I, un test de Mac Lagan à 58 U Vernes. Le malade avait alors été traité à l'Hôpital de BLIDA par le repos au lit, un régime riche en glucides et protides, pauvre en lipides. La médication consista en 6 cuillerées à café de Sorbédouze par jour soit 1800 $\times$ B I2.

Certes, l'état général n'était pas alarmant mais la diurèse resta basse après 15 jours de traitement et en outre, apparurent bientôt des signes en faveur de la cholestase débutante.

L'ictère, un moment stationnaire, fonça à nouveau et il apparut un prurit généralisé.

Les selles se décolorent pour tendre vers une couleur mastic.

L'examen objectiva une hépatomégalie : le bord inférieur du foie débordant alors de 3 travers de doigt le rebord costal, sur la ligne mamelonnaire.

Les signes biologiques se transformèrent tandis que les signes d'hépatite s'amendaient effectivement. Les différents tests se normalisèrent en particulier le test de Mac Lagan à 20 U Vernes au lieu de 58 initialement.

../..

Au contraire des signes de rétention se concrétisèrent avec cholestérol total augmenté à 2,50 g au lieu de 1,80 g au départ et passage des lipides totaux à 12 g/l au lieu de 5 g/l au départ.

On associa alors à la dose quotidienne de 1800 γ B I2 sous forme de Sorbédouze, du Cortancyl : 30 mg par jour au début, puis des posologies dégressives et des tubages duodénaux, lesquels amenèrent une guérison rapide. En une semaine l'ictère disparut, les selles se colorèrent, la diurèse passa à 1,5 litre par jour et même 2 litres certains jours. En 15 jours l'hépatomegalie regressa elle aussi.

Tous les tests biologiques et ceux d'inflammation cellulaire en particulier confirmèrent la guérison.

Au total, cette hépatite virale avait duré deux mois et les tubages duodénaux vinrent compléter l'action des médications pour empêcher la stase biliaire seule responsable secondairement de la prolongation des troubles.

C O N C L U S I O N

Certes, ce travail demeure incomplet, puisque nous n'avons pas assez de recul grâce à une étude de 3 mois seulement, pour conclure sur la diminution de fréquence des évolutions secondaires vers une cirrhose post-hépatitique. Cependant il permet de tirer des conclusions valables dans la très grande majorité des cas, toutefois.

Pour récapituler les résultats de cette expérimentation nous rappellerons que nous avons rencontré :

- 9 cas d'hépatite virale bénigne où, grâce au traitement par le Sorbédouze administré à la dose de 1200% de B I2 par jour, la guérison clinique survint en 15 Jours, et la normalisation des Tests biologiques se concrétisa une semaine après.
- 6 cas de forme d'une gravité moyenne où la durée d'évolution fut également écourtée par la thérapeutique à base de Sorbédouze. Il y a guérison clinique en 15 jours et biologique également au lieu d'attendre 3 semaines pour la voir survenir avec les extraits hépatiques associés aux cholagogues.
- 1 seule forme non fébrile
- 1 forme débutant par des douleurs de l'hypochondre droit et pouvant évoquer initialement la lithiase.
- 1 cas de diabète léger traduisant la localisation secondaire du virus.
- 1 forme à rechute, secondaire, semble-t-il, à une corticothérapie insuffisamment prolongée.
- 1 forme prolongée ayant duré 2 mois.

Les tubages duodénaux vinrent compléter l'action des médications pour empêcher la stase biliaire prolongatrice de l'ictère.

Au total, cette étude porte sur 19 cas observés en 3 mois à l'Hôpital Maillot d'Alger.

Nous noterons cependant, ne pas avoir eu l'occasion de rencontrer:

- de forme anictérique, réduite à quelques troubles digestifs, une anorexie très importante et une asthénie intense inexplicée, mais où seul le Laboratoire permet le diagnostic devant la notion d'épidémie.
- pas de forme avec oedème des membres inférieurs ou ascite. Dans nos cas observés, les perturbations du métabolisme de l'eau se limitèrent toujours à l'opsiurie et l'ologurie.

../..

- Nous n'avons pas rencontré non plus de forme accompagnées d'autres localisations du virus, sauf le cas très intéressant du diabète léger.
- pas de forme non plus avec infiltration pulmonaire.
- pas de localisation méningée ou polyradiculo-névritique.
- pas de forme maligne évoluant vers la mort par atrophie aigüe du foie dans un syndrome infectueux intense, avec troubles gastro-intestinaux marqués et ictère atténué mais apparaissant précocement avant la survenue de la grande insuffisance hépatique avec hémorragies et muqueuses, troubles nerveux à type de torpeur puis d'obtusion progressive de la conscience jusqu'au coma.
- pas d'ictère catarrhal aggravé ou après une forme d'allure bénigne, brutalement le tableau se transforme entre le 10 et le 20ème jour avec apparition d'hémorragie, de signes nerveux avant le coma hépatique et la mort par atrophie du foie.
- Enfin nous n'avons pas vu des formes à type d'ictère grave prolongé cirrhogène où l'ictère se prolonge avec parfois des accès douloureux qui lui donnent une allure pseudo-lithiasique pour aboutir, au bout de 2 à 3 mois à une cirrhose.

Je remercie tout spécialement le Laboratoire UNILABO qui a bien voulu m'aider à mener à bien ce travail grâce à une collaboration fructueuse, en me fournissant à la fois des éléments bibliographiques et le Sorbédouze lui même nécessaire à l'expérimentation.

Vu le Président de thèse,
M. le Professeur
de GENNES

Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris
M. le Professeur
L. BINET.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- PRINZIE : Archo Intern. de Physiologia
1952 - Vol. IX - Fasc.I
- STERN, TAYLOR et RUSSEL : Proc.Soc.Exp.Biol. Méd.
1949.70.531
- ROSE et SCHWEIGERT : Abstr. Amer, Chem.Soc.
Meeting Chicago
Sept. 50 P.55
- POPPER, KOGH WESER et SZANTO : Proc. Soc.Exp.Biol.
Méd.1949 - 71.688
- CAMPBELL et PRUITT : Amer. J. of. Méd.Sc.
Sept. 1952
- KELEMEN, HADNAGY, SZILAGYL : Intern.Z.Für
Vitaminforschung
Février 1961 P.307
- CHARKEY, WILGUS et Coll. : Proc.Soc.Exp.Biol.
Med. 73 N° 7 1950
- ASHKENAZY : Ann. Nut. et aliment.
1950 4 P.141
- CHOW, MEYER, SPENCER, FREE Jr. : Amer.J.Clin.Nut.
1958 T.6 P.30
- GREENBERG, HERNDON, PARMELEE, GULASICH : Nature
1957, T XVIII p.1401
- CORNMAN et GREENBERG : Drug Trade News
1958, 33, 41
- NABET et WOLFF : C.R. Soc. Biol.
1961, tome C L V N° 5 p.1096
- SVATOS, PLESSIER et VOKAC : Pathol. et Biol.
1960 Vol.8 N.11-12 p.1197
- GATI, PLESSIER et SVATOS : Pathol. et Biol.
1961 vol. N° 3-4 p.337
- VOKAC, SVATOS, PLESSIER et J.CAROLI : Patho.et biol.
1961-Vol.9 N°13-14-15-16 p.1477
- WILLIAM B. BOGGER et Edwin T. PARMELEE : (Métabolisme Vol.VII p.126,
March 1959) Influence du
D. Sorbitol sur la concentra-
tion en Vitam. B 12 du plasma.

../..

- EDWARD G. RICE, JOHN F. HERDON
- J. VAN LOON et SAMUEL H. GRENBORG: (Amer J. Physiol. 1958)
Renforcement de l'absorption de la vitamine B12 par le D. Sorbitol d'après évaluation de la teneur tissulaire maternelle et foetale chez des rats femelles gravides.
- F. CHOW, ANDREW HONORICK et KREMIO OKUDA: (Amer J. Clin. Nutrition 1956)
Effet d'un élixir (Sorbitol) sur l'absorption de la Vitm. B12 chez des sujets bien portants Adultes et enfants.
- F. BACON, CHOW, Paul MEYER, M. SPENCER, FREE jr.
(Amer. J. Clin. Nutrition 1958)
Renforcement de l'absorption de la vit. B12 par D. Sorbitol.
- Au sujet de l'absorption orale de la vitamine B12 renforcée par le Sorbitol (American Professional Pharmacist - 1958 Vol. 24, N° 10)
- Léon ELLENBOGEN, Victor Herbert et William L. WILLIAMS (Proc. Soc. Exp. Bio-and Méd. 1958) Effet du D. Sorbitol sur l'absorption de la vitamine B12 par les malades atteints d'anémie pernicieuse.
- W.B. BOGGER et E.T. PARMELEE : Metabolism.
Vol. VIII p. 126 - Mars 1959
- ASHKENESY : Presse Médicale 1954 62 N° 55
- Gilbert BOURCQ : A propos de quelques facteurs de croissance récemment introduits en thérapeutique, thèse Paris 1957.
- WETZEL, FARGO, SMITH et HELIKSON : Science 1949
110 - p. 651
- ICNATOVA L.N. BULL : Exper. BIOL. Méd. U.R.S.S.
49 - N° 7 - 1960
- BARBRY : Action de polyalcools sur le syndrome biochimique de l'athérosclérose expérimentale. Thèse Doc. Univ. (Pharmacie.) Lille 1957

- VILTER W.R. NORRIGAN D., MUELLER J.C., JARROLD T, VILTER C.F, HAUKINS V et SIEMEN : Blood 1950 - 5 - 695
- RICCI : La clinica Terapeutica 1959 - 16,1 p.33
- GALEGNE et PELOCHINO : Minerva Médica. 19 v, 1951 p.842
- V.HERBERT : Mécanisme de l'absorption de la Vitamine B12, Feder.Proc. 1960 N° 4 part.1 - 334,6
- A DOIG et Coll. : Acide folique - cyanocobalamine - Absorption de l'acide folique et de la Cyanocobalamine, marquée dans la mal. absorption intestinale. Quart.J.Méd. 1960 29.333-75
- P.C. Reizenstein et Coll. - Les lymphatiques et l'absorption intestinale de la vitamine B 12 et du fer - Proc. Soc. - Exp. Biol. Méd. 1960 105,233,7
- FOUQUET, DENIS et MELLE CALMAN : Action du Sorbitol dans les traitements antibiotiques prolongés.
Thérapie - Tome XVI N° 4 Juillet- Août- 1961 - p. 683
- MOULLART : Que peut-on attendre du Sorbitol en gastro-entérologie ? - Le concours Médical N° 7 - février 1959 - p.659
- CHEVALLIER : La semaine des Hôpitaux 29 - 1953
- CHEVALLIER P. : Excellence des très hautes doses de Vit. B 12 - Semaine des Hôpitaux 39, 1er Juin 1955
- ANNONI G. : Aziona antiallergica della Vit. B 12
Progr. Méd. 17-7-1951
- BOSELLI A : Aziona della Vit. B 12 sul processo evolutivo della cirrosi epatica
Atti-Soc. Lomb. se
Méd. Bid. 10 - 189-1955
- BOSELLI A : Epatopatie evolutivo
Alimentazione proteica Vit. B 12 et correlate
Min. Méd. 49 - 1958
- DI MATTEI P : La vitamine en farmacologica
Couregno suella vitamina
Milano 1953
- MESSINI M. : Introduzione alla terapia delle anemie
cl. terap. 13 3 1958

../..

- ROMEO F : La vitamina B I2
Ed. Omnia Médica Pisa I955
 - WUILLD, REYMONDS - e - VANNOTI A : Vitamine BI2 et Matabolisme
protidique Schweiz
Med. W schr 85 - I45 - I953
 - BARKER , M N CAPPS , RB an ALLEN F W : J.Am. Med. Ass. I28-
797-I943
Idem. I11id. I29-653-I945
 - BERK L. CASTLE , W B - WELCH H.D.-HEINLE R.W.- AUHER R and
ESPSTEIM M. : New England J.Med 239-9II- I948
 - CAPPS - R B and BARKER - M.H. - : Aun - Int.Med.26-405-I947
 - DUBNOFF J.W. Arch. Biocheni 27 - 466 (I952)
 - FARQUHAR T.D. : Am. J.Med. Sci. 2I8 - 29I - I949
 - GYORGY P. : And Rose C S
Proc.Soc. Exper.Biol.
et Med. 73 - 573 - I950
 - HOAGLAND C.L. : Bull. N.Y. Acad.Med. 2I - 537 - I945
 - HORRIGAN b, JARROLD T and WILTER R.W. - J. CLIN : Invest.
30-3I-I95I
 - JERSILD H - UGERK F. - LAEGER : IO7 - 8I9 - I945
 - JUKES T.H. - STAKSHAD E.L.R. and BROQUIST
H.P. - Arch. Biochem. 25 453 I950
 - HOCH - WESER D, And POPPER H.
Proc. central Soc.Clin.Rerearch
22-3I-I949
 - MALONEY - W.C. New england J.Med. 235 -8I6 - I946
 - MASSEER J.C. , BALZ J.K. COMMANDURAS
PA STEELE, HA and BROMORR, S W
Gastro-enterology 8 - 52 - I947
-

